

**HUBUNGAN EKSPRESI Bax, Bcl-2 DAN RASIO Bax/Bcl-2 TERHADAP
HEMOGLOBIN, LEUKOSIT DAN TROMBOSIT
PASCA KEMOTERAPI FASE INDUKSI
PADA LEUKEMIA MIELOID AKUT ANAK**

TESIS

**Untuk memenuhi Persyaratan
Memperoleh Gelar Spesialis**



**Eka Sari Supraptiningsih
NIM 138070900011002**

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I
LABORATORIUM/ SMF ILMU KESEHATAN ANAK
RUMAH SAKIT UMUM DR SAIFUL ANWAR
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS BRAWIJAYA
MALANG
2018**

DAFTAR SINGKATAN

AIF	: <i>Apoptotic Inducing Factor</i>
ALC	: <i>Absolute Leucocyte Count</i>
APL	: <i>Acute Promyelocytic Leukemia</i>
ATRA	: <i>All Trans Retinoic Acid</i>
BAL	: <i>Biphenotype Acute Leukemia</i>
BAX	: <i>Bcl-2 associated protein</i>
BH	: <i>Bcl-2 Homolog</i>
BAALC	: <i>Brain and Acute Leukemic Cytoplasmic</i>
Bcl-2	: <i>B cell Lymphoma-2</i>
BMP	: <i>Bone Marrow Puncture</i>
CEBPA	: <i>enhancer-binding protein alpha</i>
CBF	: <i>Core Binding Factor</i>
DIABLO	: <i>Direct IAP Binding Protein Low PI</i>
DIC	: <i>Dissaminated Intravascular Coagulation</i>
DISC	: <i>Death Inducing Signalling Complex</i>
DNA	: <i>Deoxyribose Nucleic Acid</i>
FAB	: <i>French American British</i>
FADD	: <i>Fas Associated Death Domain</i>
FLT 3	: <i>FMS-like Tyrosine Kinase-3</i>
IAP	: <i>Inhibitor of Apoptosis Proteins</i>
IKA	: <i>Ilmu Kesehatan Anak</i>
HDX	: <i>Highly Divergent Homeobox</i>
HSCT	: <i>Hemopoetic Stem Cell Transplantation</i>
Htr	: <i>High Temperature Requirement</i>
LMA	: <i>Leukemia Mieloid Akut</i>
LLA	: <i>Leukemia Limfoblastik Akut</i>
MDS	: <i>Mielo Displasia Syndrome</i>
MOM	: <i>Mitochondrial Outer Membrane</i>

MRD	: <i>Minimal Residual Disease</i>
NPM	: <i>Nucleophosmin</i>
PCR	: <i>Polymerase Chain Reaction</i>
ROS	: <i>Reactive Oxygen Species</i>
RSSA	: Rumah Sakit Saiful Anwar
RSCM	: Rumah Sakit Cipto Mangunkusumo
SMAC	: <i>Second Mitochondrial Activator of Caspase</i>
SSP	: Susunan Saraf Pusat
TRADD	: <i>TNF-R1 Associated Death Domain Protein</i>
VDAC	: <i>Voltage Dependent Anion Chanel</i>
WHO	: <i>World Health Organization</i>

DAFTAR ISI

Lembar Persetujuan.....	i
Daftar Isi.....	ii
Daftar Gambar.....	vi
Daftar Tabel.....	vii
Daftar Singkatan.....	viii
I Pendahuluan.....	1
1.1. Latar Belakang.....	1
1.2. Rumusan Masalah.....	4
1.2.1. Sub Masalah.....	4
1.3. Tujuan Penelitian.....	5
1.3.1. Tujuan Umum.....	5
1.3.2. Tujuan Khusus.....	5
1.4. Manfaat Penelitian.....	5
1.4.1. Manfaat di Bidang Ilmiah dan Penelitian.....	5
1.4.2 Manfaat Praktis.....	6
II Tinjauan Pustaka.....	7
2.1. Leukema Mieloid Akut.....	7
2.1.1. Epidemiologi LMA.....	7
2.1.2. Etiologi dan Patofisiologi.....	8
2.1.3. Gambaran Klinis.....	9
2.1.4. Klasifikasi LMA.....	13
2.1.5. Tatalaksana LMA.....	15
2.1.6. Prognosis LMA.....	20
2.2 B cell Lymphoma 2.....	22
2.3 Bcl 2 Associated X Protein.....	25
2.4 Apoptosis.....	28
2.5 Peran bax/bcl 2 dalam leukemia mieloid akut.....	32
III Kerangka Konsep Dan Hipotesis Penelitian.....	35

3.1 Kerangka Konsep.....	35
3.1.1 Keterangan Kerangka Konsep.....	36
3.2 Hipotesis Penelitian.....	37
3.2.1. Subhipotesis.....	37
IV Metode Penelitian.....	39
4.1 Desain Penelitian.....	39
4.2 Tempat dan Waktu Penelitian.....	39
4.3 Subjek Penelitian.....	39
4.4 Sampel Penelitian.....	40
4.5 Kriteria Inklusi dan Eksklusi Sampel Penelitian.....	40
4.5.1 Kriteria Inklusi Kasus.....	40
4.5.2 Kriteria Eksklusi Kasus.....	40
4.6 Besar Sampel.....	41
4.7 Variabel Penelitian.....	37
4.7.1 Variabel bebas.....	37
4.7.2 Variabel tergantung.....	37
4.8 Persetujuan Etik.....	42
4.9 Metode Pemeriksaan Laboratorium Bax dan Bcl-2.....	42
4.9.1 Alat dan Bahan.....	42
4.9.2 Pengambilan Sampel Darah.....	43
4.9.3 Cara Isolasi PBMC.....	44
4.9.4 Pemeriksaan <i>Flowcytometry</i>	45
4.10 Analisis Statistik.....	46
4.11 Alur Penelitian.....	48
VI Hasil Penelitian.....	46
5.1 Karakteristik Sampel Penelitian.....	46
5.2 Hubungan antara peningkatan ekspresi Bax, Bcl-2, Rasio Bax/Bcl2 dengan peningkatan hemoglobin.....	50
5.3 Karakteristik laboratorium sebelum dan sesudah kemoterapi fase induksi.....	55
5.4 Hubungan antara peningkatan ekspresi Bax dengan peningkatan hemoglobin, leukosit, trombosit.....	56

5.5 Hubungan antara peningkatan ekspresi Bcl-2 dengan peningkatan hemoglobin, leukosit, trombosit.....	56
5.6 Hubungan antara peningkatan ekspresi Bax, Bcl-2, Rasio Bax/Bcl-2 dengan peningkatan hemoglobin, leukosit, trombosit	56
5.5 Rasio bax/bcl 2 pada pasien LMA anak sesudah kemoterapi fase induksi dibandingkan sebelum kemoterapi.....	51
5.6 Hubungan Rasio bax/ bcl2 dengan hemoglobin sebelum dan sesudah kemoterapi.....	52
5.7 Hubungan Rasio bax/ bcl2 dengan leukosit sebelum dan sesudah kemoterapi.....	53
5.8 Hubungan Rasio bax/ bcl2 dengan trombosit sebelum dan sesudah kemoterapi.....	54
5.9 Hubungan Rasio bax/ bcl2 dengan ANC sebelum dan sesudah kemoterapi.....	55
5.10 Parameter organomegali sebelum dan sesudah menjalani kemoterapi fase induksi.....	56
5. 11 Parameter perdarahan sebelum dan sesudah menjalani kemoterapi fase induksi.....	57
5.12 Parameter perdarahan sebelum dan sesudah menjalani kemoterapi fase induksi.....	58
5.13 Hubungan peningkatan ekspresi bax,bcl 2, rasio bax/bcl 2 terhadap peningkatan hemoglobin, leukosit, trombosit dan ANC.....	58
VI Pembahasan.....	60
6.1. Karakteristik Subjek Penelitian.....	60
6.2 Ekspresi bax pasien LMA anak terhadap pengaruh kemoterapi fase induksi.....	61
6.3 Ekspresi bcl 2 pasien LMA anak terhadap pengaruh kemoterapi fase induksi.....	62
6.4 Rasio bax/bcl 2 pasien LMA anak terhadap pengaruh kemoterapi fase induksi.....	63
6.5 Hubungan rasio ekspresi bax/bcl 2 terhadap nilai hemoglobin pasca kemoterapi fase induksi.....	65
6.6 Hubungan rasio ekspresi bax/bcl 2 terhadap nilai leukosit pasca kemoterapi fase induksi.....	66

6.7 Hubungan rasio ekspresi bax/bcl 2 terhadap nilai trombosit pasca kemoterapi fase induksi.....	67
6.8 Hubungan rasio ekspresi bax/bcl 2 terhadap nilai ANCpasca kemoterapi fase induksi.....	68
6.9 Perbedaan Luaran klinis hepatosplenomegali pasca kemoterapi fase induksi.....	69
6.10 Perbedaan luaran klinis epistaksis terhadap pengaruh kemoterapi fase induksi.....	69
6.11 Perbedaan luaran klinis demam terhadap pengaruh kemoterapi fase induksi.....	70
6.12 Hubungan peningkatan ekspresi bax dengan peningkatan hemoglobin, lekosit, trombosit dan ANC.....	71
6.13 Hubungan peningkatan ekspresi bcl 2 dan rasio bax/bcl2 dengan peningkatan hemoglobin, lekosit, trombosit dan ANC.....	71
VII Kesimpulan dan Saran.....	73
7.1. Kesimpulan.....	73
7.2. Saran.....	73
Daftar Pustaka.....	ix
Daftar Lampiran.....	x

DAFTAR GAMBAR

Gambar 2.1	Mekanisme kemoterapi dengan menginduksi kerusakan DNA.....	18
Gambar 2.2	Famili protein Bcl-2 dan Bcl-2 homolog domain.....	21
Gambar 2.3	Jalur intrinsik dan ekstrinsik apoptosis.....	23
Gambar 2.4	Peran famili Bcl-2 dalam mekanisme apoptosis	25
Gambar 3.1	Kerangka Konsep.....	32
Gambar 4.1	Alur Penelitian.....	44

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1	Klasifikasi LMA berdasar <i>French-American British</i>	12
Tabel 2.2	Klasifikasi LMA berdasar morfologi sel.....	17
Tabel 5.1	Karakteristik Subyek Penelitian.....	46
Tabel 5.2	Karakteristik Laboratorium sebelum dan sesudah kemoterapi fase induksi.....	46
Tabel 5.3	Parameter klinis subyek penelitian.....	47
Tabel 5.4	Hasil pemeriksaan ekspresi Bax, Bcl-2, dan Rasio Bax/bcl2.....	48
Tabel 5.5	Ekspresi bax sebelum kemoterapi dan setelah kemoterapi induksi.....	49
Tabel 5.6	Ekspresi bcl 2 sebelum kemoterapi dan setelah kemoterapi induksi.....	50
Tabel 5.7	Bax/ bcl 2 ratio sebelum kemoterapi dan setelah kemoterapi induksi.....	51
Tabel 5.8	Rasio Bax/ bcl 2 terhadap hemoglobin	52
Tabel 5.9	Rasio Bax/ bcl 2 terhadap leukosit	53
Tabel 5.10	Rasio Bax/ bcl 2 terhadap trombosit	54
Tabel 5.11	Rasio Bax/ bcl 2 terhadap ANC	56
Tabel 5.12	Parameter klinis organomegali sebelum dan sesudah kemoterapi.....	56
Tabel 5.13	Parameter klinis perdarahan sebelum dan sesudah kemoterapi.....	57
Tabel 5.14	Parameter klinis demam sebelum dan sesudah kemoterapi.....	58